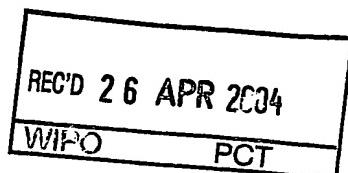


PCT/EPO415988



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 9,00
Gebührenfrei
gem. § 14, TP 1. Abs. 3
Geb. Ges. 1957 idgF.



Aktenzeichen A 584/2003

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma BIOCHEMIE GmbH
in A-6250 Kundl/Tirol
(Tirol),**

am **16. April 2003** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

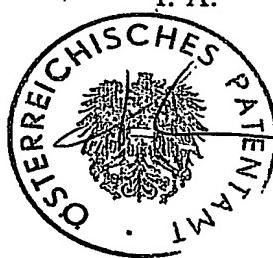
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 11. März 2004

Der Präsident:

i. A.



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

HRNCIR
Fachoberinspektor



AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingeraumten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber:

BIOCHEMIE GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl / Tirol

(54) Titel der Anmeldung:

Organische Verbindungen

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

16.4.2003, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

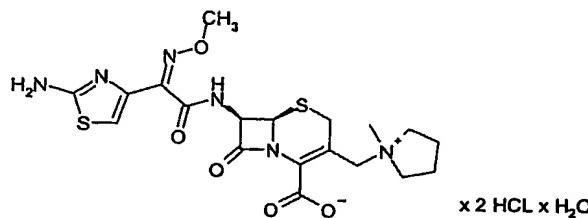
Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von 1-[[(6R,7R)-7-[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat (Cefepime Dihydrochlorid)



Monohydrat). Cefepime ist ein wertvolles injektables Cephalosporin der 4. Generation mit antibakteriellen Eigenschaften , siehe z.B. The Merck Index Thirteenth Edition, Item 1935.

10

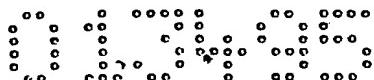
Die Herstellung von Cefepime ist nicht einfach. Es ist beispielsweise bekannt, daß die 7-Acylseitenkette als schwer zugängliches 2 -(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäurechlorid.Hydrochlorid zur Herstellung von Cefepime eingesetzt werden muß, um einen an reinen Wirkstoff bezüglich der Nebenprodukte Anti-Isomerem und Δ -2-Isomerem zu erhalten.

15

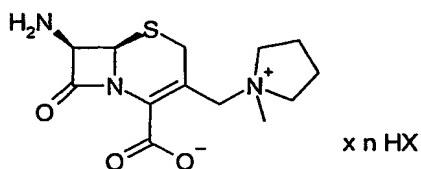
Es wurde nun ein neues Verfahren zur Herstellung von Cefepime gefunden, welche sich durch die Einfachheit der Lösungsmittelwahl und Zugänglichkeit und Handbarkeit der 7-Acylseitenkette auszeichnet und gleichzeitig zu einem Wirkstoff mit hoher Reinheit bezüglich oben genannter Nebenprodukte führt.

20

Das Verfahren stellt den Umsatz eines von Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-Halogenids, eines Säureadditionssalzes davon oder dessen freie Base der Formel II

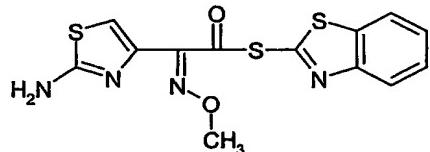


- 2 -



wobei n gleich 0 - 2 bedeutet und X für Clorid, Bromid oder Jodid steht

- 5 mit (Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)methoxyiminoessigsäure-2-mercaptopbenzothiazolyester der Formel III



- 10 in acetonischer oder wässrig /acetonischer Lösung gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base dar, wobei direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Zugabe von HCl Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat isoliert wird.

Das Verfahren ist außerst einfach :

Es sind weder Extraktionschritte noch komplexere Reinigungsoperationen notwendig.

- 15 Besonders einfach gestaltet sich die Lösungsmittelregenerierung insbesonders dadurch , daß nur ein Lösungsmittel sowohl für die Acylierungsreaktion als auch für den Kristallisationsschritt verwendet wird.

Das Intermediate der Formel II kann als Mono-Additionsalz oder Bis-Additionsalz vorliegen.

Zudem kann es in Form eines Solvates, beispielsweise Hydrates vorliegen. Übliche

- 20 Additionsalze stellen das Mono- und Bis-Hydrochlorid oder auch das Hydrojodid dar.

Je nach Salzform wird dabei das entsprechende Säureadditionssalz mit Hilfe der notwendigen Menge an einer Base, vorzugsweise mit einem Trialkylamin, für die Reaktion mit dem Acylierungsmittel in Freiheit gesetzt. Ein Monoadditionssalz wird demnach mit ungefähr

einem Molekäquivalent an Base in Freiheit gesetzt, ein Bisadditionsalz dementsprechend mit ungefähr zwei. Jedoch ist auch ein Umsatz des entsprechenden Säureadditionssalzes mit (Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)methoxyiminoessigsäure-2-mercaptop-benzothiazolyester ohne Basenzusatz möglich.

- 5 Setzt man das Intermediate der Formel II als Mono- oder Bis-Hydrochlorid ein, erhält man naturgemäß den Wirkstoff Cefepime als reines Dihydrochlorid. Setzt man das Intermediate als Hydrojodid ein, ist das umkristallisierte Produkt praktisch frei an Spuren Jodid. Alternativ können nach an sich bekannten Methoden Fremdionen aus den Reaktionslösungen entfernt werden, indem man beispielsweise diese mit Hilfe eines Anionentauschers entfernt.
- 10 Als Trialkylamine eignen sich C₁-C₈-Trialkylamine, beispielsweise Triethylamin oder Tributylamin. Die Anwesenheit von Wasser in der Acylierungsreaktion erlaubt prinzipiell auch den Einsatz anorganischer Basen, beispielsweise den Einsatz von Natrium oder Kaliumhydroxyd oder eines Alkalihydrogencarbonates oder Alkalicarbonates.
- 15 Die Reaktion wird in Aceton vorzugsweise in Gegenwart von Wasser durchgeführt: die Menge an Wasser ist nicht kritisch, es muß eine ausgewogene Löslichkeit des Cephalosporinintermediates der Formel II einerseits und des Aktivesters der Formel III andererseits gegeben sein. Das Wasser/Acetonverhältnis beträgt ca 1:10 bis 10:1 vorzugsweise wird ein Wasser/Acetonverhältnis von 1:1 bis 1:5 für die Acylierungsreaktion eingesetzt. Zur Kristallisation von Cefepim-dihydrochlorid gibt man nach erfolgter Acylierungsreaktion Salzsäure zu, vorzugsweise wässrige konzentrierte Salzsäure und stellt einen pH Wert von kleiner 3, vorzugsweise kleiner 1 ein. Durch Zugabe von Aceton wird dann die Kristallisation von Cefepime dihydrochlorid vervollständigt. Bevorzugte Wasser/Acetonverhältnisse im Kristallisationsschritt sind Verhältnisse von 1:1 bis 1:20, insbesonders Verhältnisse von 1:3 bis 1:10.
- 20
- 25

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher

Beispiel 1

Herstellung von 1-[(6R,7R)-7-[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat

5 44,3 g Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-jodid Monohydrat (NMP-ACA) werden in einem Gemisch aus 200 ml H₂O und 400 ml Aceton suspendiert. Der Suspension werden 38.5 g (Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)methoxy-iminoessigsäure-2-mercaptopbenzothiazolester zugegeben. Bei einer Temperatur von ca 15°C werden der Suspension langsam innerhalb 3 Stunden ein Gemisch aus 13.9 ml Triethylamin und 14 ml Aceton zugetropft. Die entstehende trübe Lösung wird insgesamt 6.5 Stunden bei 20°C gerührt.

Zum Reaktionsgemisch gibt man anschließend 33 ml 37% HCl und gibt dann unter Rührung ca 300 ml Aceton zu . Es wird mit Impfkristallen angeimpft und innerhalb ca 90 Minuten entsteht eine Suspension. Anschließend werden innerhalb 90 Minuten 1700 ml Aceton unter 15 leichtem Rühren zugetropft . Man röhrt dann die Suspension noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nach und isoliert anschließend die Titelverbindung über eine Nutsche und wäscht das Produkt mit 250 ml Aceton/H₂O Gemisch (90/10) und mit insgesamt 500 ml Aceton in zwei Portionen. Das Produkt wird anschließend im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur für ca 18 Stunden getrocknet.

Ausbeute 51.8 g

Reinheit:HPLC: 98.8 Flächenprozent

Beispiel 2

25 Umkristallisation von 1-[(6R,7R)-7-[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat

50.0 g Cefepime-Dihydrochlorid Hydrat werden in 200 ml H₂O gelöst. Es werden 22 ml 6 n HCl zugeben und dann die Lösung mit 5 g Aktivkohle versetzt. Die Suspension wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann über eine Drucknutsche filtriert. Die Filterschicht wird mit 50 ml H₂O nachgewaschen und die vereinigten Filtrate mit 600 ml

- 5 Aceton bis zur Entstehung einer Trübung versetzt. Man röhrt die entstehende Suspension 15 Minuten und gibt dann unter leichtem Rühren weitere 1400 ml Aceton innerhalb einer Stunde zu. Die Suspension wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend wird das Produkt über eine Nutsche isoliert. Das Produkt wird mit insgesamt 500 ml Aceton gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur ca 18 Stunden getrocknet.

10

Ausbeute 45.01 g

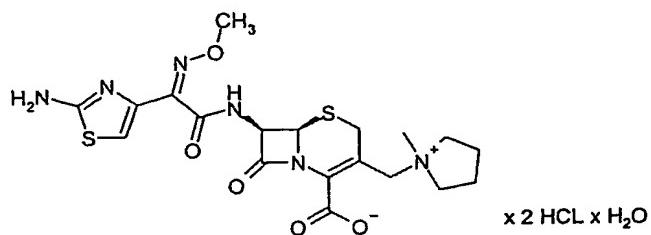
Reinheit HPLC: 99.7 Flächenprozent



- 6 -

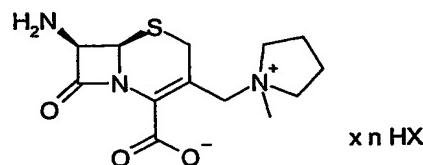
Ansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I



5

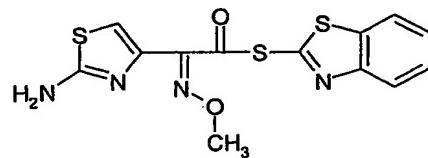
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,



wobei X für Chlorid oder Jodid steht und n für 0 bis 2 in unsolvatisierter oder solvatisierter Form gegebenenfalls nach Zugabe einer Base mit der Verbindung der Formel III

10

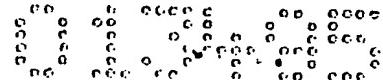
III



in Aceton oder wässrigem Aceton umgesetzt und aus dem Reaktionsgemisch durch Zugabe von HCl die Verbindung der Formel I isoliert.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-jodid Monohydrat einsetzt.



- 7 -

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-chlorid gegebenenfalls in solvatisierter Form einsetzt.

5

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-dihydrochlorid gegebenenfalls in solvatisierter Form einsetzt.

10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base ein C₁-C₈ Trialkylamin, KOH oder NaOH oder ein Alkalihydrogencarbonat oder Kalicarbonat einsetzt.

Biochemie GmbH

Marcus Reutter

PCT/EP2004/003988

